

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.08.020

临床经验

儿童慢性淋巴细胞性甲状腺炎 23 例临床分析

苏瑛 刘桂英

(首都医科大学附属北京安贞医院儿科, 北京 100029)

慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis, CLT) 亦称为桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis)。在学龄期儿童发病率可达 1.2%, 且有逐步增高趋势^[1-2]。但是 CLT 起病缓慢, 临床表现多样, 可表现为甲状腺肿大而无自觉症状, 亦可表现为甲状腺功能亢进或甲状腺功能减低。症状与病程的长短及甲状腺功能有关, 初期表现为甲状腺肿大或甲状腺功能亢进, 以后出现持久性甲状腺功能低下为本病的典型临床表现。由于 CLT 进程是一个缓慢且不明显过程, 易被误诊和误治。国内关于儿童 CLT 病例报道较少。本研究对 2007 年 1 月至 2012 年 1 月首都医科大学附属北京安贞医院确诊为 CLT 的 23 例患儿进行临床分析, 进一步提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007 年 1 月至 2012 年 1 月首都医科大学附属北京安贞医院临床诊断为 CLT 的 23 例患儿, 其中男 3 例, 女 20 例; 年龄 5~17 岁, 平均 12.7 岁。6 例 (26%) 患儿有甲状腺疾病家族史: 5 例母亲有甲状腺疾病史, 其中 2 例女孩为表姐妹, 其外婆也为 CLT; 1 例父亲有甲状腺疾病。余患儿一级亲属甲状腺功能及抗体正常, 余亲属中无相关内分泌疾病及自身免疫性疾病史, 甲状腺功能正常, 抗体水平不详。2 例患儿在外院诊断为甲状腺功能亢进复查。随访时间均 >3 个月。

1.2 CLT 诊断标准

甲状腺肿大, 或有甲状腺功能亢进或甲状腺功能低下表现者, 甲状腺自身抗体, 如抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibody, TGAb) 或抗甲状腺微粒体抗体 (anti-thyroid microsome antibody, TMAb) 阳性, 即可确诊^[3]。

1.3 资料收集

入组的 CLT 患儿的一般情况, 包括性别、年龄、家族史; 临床资料: 发病年龄、发病至确诊的时间, 临床特点、实验室检查结果, 治疗情况; 随访内容: 随访时间、疗效。依据 WHO 对甲状腺腺体大小分度^[4]对患儿甲状腺肿大程度进行判定, 即 0 度为正常, I~III 度为甲状腺大。I 度可触及甲状腺, 颈部后仰时也能见到; II 度颈部保持于正常位置时仍能见到甲状腺; III 度肿大的甲状腺在远距离处也能见到。

2 结果

2.1 临床表现

23 例 CLT 患儿中, 甲状腺肿大 12 例 (52%): I° 肿大 5 例, II° 3 例, III° 4 例, 其中 6 例 (26%) 以甲状腺肿大为初始症状就诊; 乏力 7 例 (30%, 5 例以乏力为初始症状); 心悸 6 例 (26%, 4 例以心悸为初始症状); 心动过速 6 例 (26%, 其中 1 例以阵发性室上性心动过速发病, 伴左心室扩大); 皮肤粗糙 6 例 (26%); 胸闷 6 例 (26%); 长期低热 4 例 (17%, 腋下体温, 热程 1~3 个月, 每日体温在 37.3℃~37.5℃); 皮疹 3 例 (13%, 斑疹、丘疹); 头晕 4 例 (17%); 贫血 2 例 (9%, 曾在外院口服铁剂治疗无好转, 其中 1 例 5 岁女孩伴心脏扩大, 心胸比率 0.62); 细震颤 1 例。23 例患儿血压 120~138/65~70 mm Hg, 脉压差 58~65 mm Hg。

2.2 甲状腺水平

23 例患儿 TGAb 和 TMAb 均升高 13 例, TMAb 升高而 TGAb 正常 3 例, TGAb 升高而 TMAb 正常 7 例。TGAb 和 / 或 TMAb 升高合并 T₃、T₄ 浓度正常、TSH 浓度正常 / 轻度升高者 7 例 (30%), 确诊为甲状腺功能正常 CLT; TGAb 和 / 或 TMAb

[收稿日期] 2012-11-18; [修回日期] 2013-01-08

[作者简介] 苏瑛, 女, 本科, 主治医师。

升高合并 T3 浓度升高, T4 浓度正常或升高 7 例 (30%), 确诊为甲状腺功能亢进 CLT。TGAb 和 / 或 TMAb 升高合并 T4 浓度降低或 T3、T4 均降低,

TSH 浓度增高 9 例 (39%), 确诊为甲状腺功能减低 CLT。23 例患儿甲状腺水平见表 1。

表 1 23 例患儿甲状腺激素水平及主要合并症

序号	TMAb(0~4.9) IU/L	TGAb(0~9) IU/L	T3(1.34~2.73) μmol/L	T4(78.38~141) μmol/L	TSH(0.34~5.6) nmol/L	FT3(3.8~6) μmol/L	FT4(7.9~14.4) μmol/L	合并症
1	0	15.8	1.90	119	1.34	3.91	7.93	无
2	0	36.9	3.02	155	0.014	9.98	24.60	无
3	480.3	601.1	1.21	74	13.00	3.21	3.11	低热
4	1000+	814.3	1.02	64	6.20	4.3	1.73	心动过速、心脏扩大、贫血
5	0	66.4	1.68	81	3.26	4.23	8.35	无
6	920.1	262.8	1.27	36	8.09	2.36	1.46	无
7	162.0	0.1	1.16	42	10.05	3.02	1.35	低热
8	918.5	38.0	2.03	79.2	7.17	5.29	9.56	无
9	1000+	1000+	7.08	214	0.001	29.7	54.30	心动过速
10	0.3	444.1	0.93	58	17.03	4.77	2.80	无
11	969+	861.4	2.19	62	12.7	5.45	7.70	无
12	292.8	181.4	2.09	69	8.1	5.31	1.67	低热
13	627.7	1000+	0.88	22	9.08	5.9	5.93	贫血
14	63.2	1000+	1.41	16	36.7	3.8	1.88	低热
15	485.1	1000+	2.11	111	12.22	5.77	12.94	心动过速
16	2.3	19.2	2.43	91	3.26	5.92	8.73	无
17	1000+	560.1	1.48	81	4.06	4.75	10.07	无
18	0.9	16.2	3.26	144	0.01	9.64	22.40	心动过速
19	329.5	1000+	12.00	320	0	35	90.00	心动过速
20	1000+	2.8	6.87	102	0.12	6.36	14.60	无
21	969+	11.5	5.53	196	0.03	16.54	36.11	阵发性室上性心动过速、心脏扩大、低钾血症
22	214.5	0.2	9.75	280	0.02	39.26	38.86	无
23	0	59.8	2.03	113	1.87	5.57	10.20	无

注: 各指标括号中数值为参考值。

2.3 甲状腺 B 超检查

甲状腺 B 超检查显示 12 例患儿甲状腺肿大, 双侧甲状腺形态饱满、肿大, 实质回声为弥漫性增粗、密度不均匀, 未见结节。

2.4 主要合并症

2 例合并贫血, 血红蛋白、红细胞分别为 62 g/L、 $330 \times 10^9/L$ 和 68 g/L、 $380 \times 10^9/L$ 。其中 1 例肌酸磷酸激酶同工酶 (CKMB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 升高; 另 1 例心脏扩大、心胸比率 0.62。4 例合并支气管炎, 胸部摄片示双肺纹理粗重、紊乱, 其中 3 例肺炎支原体抗体阳性 (1:160~1:1280)。心脏彩色多普勒超声提示左心室扩大 2 例。心电图示心动过速 6 例, 其中 1 例阵发性室上性心动过速、低钾血症, 血钾 2.8 mmol/L。抗链球菌溶血素 (ASO) 升高 2 例 (380~677 u/L), 超敏 C 反应蛋白、类风湿因子、抗核抗体、结核菌素试验检查结果均未见异常。患儿主要合并症见表 1。

2.5 治疗及随访

9 例甲状腺功能减低 CLT 均给予左甲状腺素钠片 (levothyroxine sodium, L-T4, 50 μg/片, 德国默克药业) 口服, 初始剂量每天 1~2 μg/kg, 分别于治疗后 2 周、1 个月、3 个月、6 个月随访甲状腺功能, 维持血清 T4 在正常值上限。7 例甲状腺功能正常患儿未给予药物治疗, 分别于 1、3、6 个月随访甲状腺功能。7 例甲状腺功能亢进患儿给予对症处理, 分别于治疗后 1、3、6 个月随访甲状腺功能。同时伴贫血患儿给予铁剂口服, 心脏扩大患儿给予营养心肌治疗、口服疏甲丙脯酸 (每天 0.5 mg/kg) 减轻心脏负荷。6 例伴心动过速患儿, 给予美托洛尔口服 (每天 1 mg/kg)。4 例伴低热者 (均为甲状腺功能减低) 给予阿奇霉素静脉滴注 5 d 抗感染治疗 (每天 10 mg/kg)。阵发性室上性心动过速、低钾血症患儿给予静脉补钾后, 心律纠正为窦性心动过速, 血钾恢复正常。

9例甲状腺功能减低CLT患儿在治疗后1~3个月T4恢复正常,甲状腺抗体下降,贫血患儿1周乏力好转、皮肤粗糙2周好转,3个月贫血纠正、心脏恢复正常。3例甲状腺III°肿大、TGAb和TMAb均明显升高、甲状腺功能正常CLT患儿,3个月后发现T4减低,加L-T4口服,6个月后T4正常,抗体水平明显下降,余4例甲状腺功能正常CLT患儿病情平稳。7例甲状腺功能亢进CLT患儿病程初期均未给予抗甲状腺药物,随访6个月后,5例因抗体继续升高、出现甲状腺功能减低加L-T4口服,余2例甲状腺亢进CLT患儿病情平稳。伴心动过速患儿给予美托洛尔口服后明显缓解。低热患儿在抗感染、应用L-T4 1周后体温正常。均继续随访中。

3 讨论

CLT是典型的自身免疫性疾病,存在一定的遗传易感性,患儿体内可存在多种自身免疫抗体^[2,5],最常见的是TGAb和TMAb,尚可发现甲状腺细胞表面抗体、甲状腺生长阻滞抗体、甲状腺生长刺激抗体、TSH结合抑制免疫球蛋白(TBII)和TSH受体刺激免疫球蛋白等^[6]。有报道90%以上的CLT患者血清TMAb呈阳性^[7]。微粒体中过氧化物酶是一种与膜结合的血红蛋白,是参与甲状腺激素合成的关键酶,是引起CLT的一个重要的自身抗原^[8]。根据临床表现及血清TGAb或TMAb阳性即可确诊CLT。尽管CLT最常见于30~50岁的中年女性,近年来在学龄儿童中的发病率有逐步增高趋势,是儿童及青少年甲状腺肿大及获得性甲状腺功能减低症常见的原因^[1]。但是青春期常出现因碘摄入不足引起的甲状腺肿,或者仅查甲状腺功能,未注意甲状腺抗体检测而忽略本病,影响患儿生长发育^[9]。本组病例中患儿年龄为5~17岁,女孩20例(87%),在儿童中的发病年龄与性别构成与文献报道相符^[2]。

儿童CLT临床表现多样,可表现为甲状腺肿大而无自觉症状,甲状腺功能可以正常、亢进或减低。症状与病程长短及甲状腺功能有关,初期表现为甲状腺肿大或甲状腺功能亢进^[10],以后出现持久性甲状腺功能减低为本病的临床特点^[11]。本组病例中仅有6例患儿以甲状腺肿大为初始症状就诊,另外5例患儿于体查过程中发现甲状腺肿大。此时如患儿无其他特殊表现,则很少就诊而延误疾病的诊断^[12]。2例患儿外院诊断为甲状腺功能亢进,复查TGAb及TMAb均明显升高,确

诊为CLT。CLT患儿由于甲状腺细胞的自身破坏,甲状腺素降低,机体代谢率降低,皮肤可出现干燥、脱屑,患儿可有乏力、不爱活动等表现。本组病例中26%患儿出现皮肤粗糙,并伴有乏力,头晕等其他表现,家长未予重视,均由临床医生在体查时发现。6例患儿父母患有甲状腺疾病。因此对于皮肤粗糙同时伴有乏力、懒动患儿,注意询问甲状腺家族史并进行甲状腺触诊,必要时筛查甲状腺功能及甲状腺抗体,以避免漏诊。Kilic等^[13]认为CLT与心率自主调节功能紊乱有关,而且甲状腺功能正常的患儿发生心血管疾病的风险性较高。病程早期免疫产物刺激甲状腺产生过量甲状腺激素,升高的甲状腺激素的直接作用以及通过血流动力学改变交感肾上腺素能系统和肾素血管紧张素-醛固酮系统激活间接对心脏的构造和功能产生影响^[14],可出现心率增快,致心脏重量增加,细胞增大等,最终导致心脏扩大。甲状腺激素分泌增多, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性增加,使 K^+ 由细胞外转移至细胞内致血清钾降低,病毒感染、发热等均会加剧低钾血症的进展。低钾血症可诱发阵发性室上性心动过速,加重心脏损害。本组病例中有6例患儿出现心动过速,其中4例处于甲状腺功能亢进期(其中1例为阵发性室上性心动过速,心脏轻度扩大,低钾血症)。随着病程进展甲状腺组织破坏逐渐加重出现甲状腺功能低下,甲状腺素缺乏致心脏等组织细胞内 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶功能受到抑制,毛细血管通透性增加,局部淋巴回流减慢,导致细胞内水钠潴留,合并清除黏多糖酶系活性异常,亲水性的黏多糖堆积,形成了心肌组织的黏液性水肿导致心脏扩大^[15]。本组资料6例心动过速患儿中,1例患儿甲状腺功能低下并伴有贫血及心脏扩大。因此对于以心悸、胸闷、心动过速为主要表现患儿,排除感染、心肌损害等因素后,应注意监测血压、脉压差及甲状腺因素。4例以长期低热、乏力就诊的患儿均为甲状腺功能低下,胸片提示4例患儿伴支气管炎,提示4例患儿的低热与长期慢性感染有关。3例出现斑丘疹,可能与Th1型细胞免疫反应有关^[16]。约25%~30%甲状腺功能降低者出现贫血,是由于甲状腺功能低下,机体的基础代谢率降低,导致肾脏分泌的促红细胞生成素减少,从而红系造血减少;如果患儿长期食欲不振、肠道吸收不良,也可导致叶酸和铁的吸收障碍,进一步加重贫血的发生。本组病例中2例CLT患儿以贫血就诊,曾在外院抗贫血治疗无效,甲状腺功能检查提示甲状腺功能减低,经口服L-T4控制原发病后,红系造血增多,

铁需求量增多,故需同时补充铁剂,治疗3个月贫血纠正,心脏功能恢复。

儿童CLT治疗目的是维持患儿正常的甲状腺功能状态。有报道女孩CLT持续高水平甲状腺抗体,在成年后将影响其孕期胎儿的发育^[9]。Ozen等^[9]对96例18岁以下儿童随访,70%最后需要给予治疗。本组23例患儿共有17例(74%)给予L-T4治疗,其中9例病程初期给药;3例甲状腺III°肿大、TGAb和TMAb均明显升高、甲状腺功能正常CLT患儿,3个月后出现T4减低,加L-T4口服,6个月后T4正常、抗体水平明显下降;7例甲状腺功能亢进CLT患儿,在甲状腺功能亢进期均未给予抗甲状腺药物,均对症治疗,心动过速者应用美托洛尔,随访6个月后,5例因抗体继续升高、出现甲状腺功能减低加L-T4口服。余4例甲状腺功能正常CLT及2例甲状腺亢进CLT患儿病情平稳。均继续随访中。因此,对于儿童CLT,随访监测甲状腺功能是非常必要的;小剂量L-T4有利于改善患儿病情及抗体水平,但有待于大样本儿童病例进一步研究。

有研究认为,甲状腺针吸活检结合甲状腺抗体检查可提高CLT诊断的准确性^[17],本组病例中23例患儿均未行针吸细胞学检查,这是本研究待完善之处。

[参 考 文 献]

- [1] Dogan M, Acikgoz E, Acikgoz M, Cesur Y, Ariyucu S, Bektas MS. The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24(9-10): 861-862.
- [2] 李强. 儿童桥本甲状腺炎29例临床分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 1999, 1(1): 39-40.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 727-728.
- [4] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 601-644.
- [5] 崔巍, 施秉银. 自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺内Th1/Th2细胞失衡研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20(2): 96-99.
- [6] Feingold SB, Smith J, Houtz J, Popovsky E, Brown RS. Prevalence and functional significance of thyrotropin receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(12): 4742-4748.
- [7] Akinci B, Comlekci A, Yener S, Bayraktar F, Demir T, Ozcan MA, et al. Hashimoto's thyroiditis, but not treatment of hypothyroidism, is associated with altered TGF beta1 levels[J]. *Arch Med Res*, 2008, 39(4): 397-400.
- [8] 李堂. 桥本甲状腺炎的发病机制与诊治进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(8): 563-565.
- [9] Ozen S, Berk O, Godsen D. Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2011, 3(4): 192-197.
- [10] 陈丽娜, 向承发. 桥本甲状腺炎伴甲状腺功能亢进56例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(14): 1081-1082.
- [11] Demirbilek H, Kandemir N. Assessment of thyroid function during the long course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents[J]. *Clinical Endocrinol*, 2009, 71 (3): 451-454.
- [12] Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents[J]. *Thyroid*, 2009, 19(4): 361-367.
- [13] Kilic A, Gulgun M, Tascilar ME, Sari E, Yokusoglu M. Cardiac autonomic regulation is disturbed in children with euthyroid Hashimoto thyroiditis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 226(3): 191-195.
- [14] 赵家胜. 甲亢性心脏病机理研究[J]. *国外医学内分泌分册*, 1997, 17(1): 13.
- [15] 徐琳, 肖正华, 陈定宇. 原发性甲状腺功能减退症并心包积液临床分析[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(4): 256-258.
- [16] 李峰, 苏飞, 晋红中, 方凯. 网状红斑样光线性扁平苔藓合并桥本氏甲状腺炎一例[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(2): 217-218.
- [17] 高莉莉, 方先勇. 细针吸取细胞学检查在儿童甲状腺炎诊断中的应用[J]. *中国当代儿科杂志*, 2001, 3(1): 17-19.

(本文编辑: 邓芳明)